

1C542 U.S. PTO
09/400343
09/20/99

대한민국 특허청
KOREAN INDUSTRIAL
PROPERTY OFFICE

#21/2

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Industrial
Property Office.

출원번호 : 1999년 특허출원 제9928호
Application Number

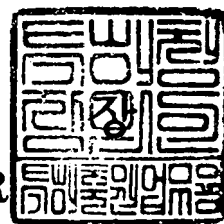
출원년월일 : 1999년 3월 23일
Date of Application

출원인 : 정 규 능
Applicant(s)



1999년 8월 19일

특허청
COMMISSIONER



【서류명】	서지사항 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	1999.07.24
【제출인】	
【성명】	정규능
【출원인코드】	4-1999-025912-6
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	송재근
【대리인코드】	9-1998-000284-4
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-1999-0009928
【출원일자】	1999.03.23
【심사청구일자】	1999.03.23
【발명의 명칭】	안정성이 개선된 파크리탁셀 주사제 조성물
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-99-5123508-71
【접수일자】	1999.03.23
【보정할 서류】	특허출원서
【보정할 사항】	
【보정대상 항목】	발명자
【보정방법】	정정
【보정내용】	
【발명자】	

【성명의 국문표기】	신윤용
【성명의 영문표기】	SHEEN, Yhun Yong
【주민등록번호】	560224-2068525
【우편번호】	137-060
【주소】	서울특별시 서초구 방배동 834-7
【국적】	KR

【발명자】

【성명】 정규능
【출원인코드】 4-1999-025912-6

【발명자】

【성명의 국문표기】 신현종
【성명의 영문표기】 SHIN, Hyun Jong
【주민등록번호】 460302-1011329
【우편번호】 156-033
【주소】 서울특별시 동작구 상도3동 335-44
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 신윤용
【성명의 영문표기】 SHEEN, Yhun Yhong
【주민등록번호】 560224-2068525
【우편번호】 137-060
【주소】 서울특별시 서초구 방배동 834-7
【국적】 KR

【취지】 특허법시행규칙 제13조의 규정에 의하여 위와 같이
제출합니다. 대리인
송재근 (인)

【수수료】

【보정료】 원
【기타 수수료】 원
【합계】 0 원

【서류명】	명세서 등 보정서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	1999.04.29
【제출인】	
【성명】	정규능
【출원인코드】	4-1999-025912-6
【사건과의 관계】	출원인
【대리인】	
【성명】	송재근
【대리인코드】	9-1998-000284-4
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-1999-0009928
【출원일자】	1999.03.23
【심사청구일자】	1999.03.23
【발명의 명칭】	안정성이 개선된 파크리탁셀 주사제 조성물
【제출원인】	
【접수번호】	1-1-99-5123508-71
【접수일자】	1999.03.23
【보정할 서류】	명세서등
【보정할 사항】	
【보정대상 항목】	별지와 같음
【보정방법】	별지와 같음
【보정내용】	별지와 같음
【취지】	특허법시행규칙 제13조의 규정에 의하여 위와 같이 제출합니다. 대리인 송재근 (인)
【수수료】	
【보정료】	0 원
【추가심사청구료】	0 원
【기타 수수료】	0 원
【합계】	0 원

【보정대상항목】 청구항 1

【보정방법】 정정

【보정내용】

(1회정정) 파크리탁셀 주사제 조성물에 있어서,

파크리탁셀 : 30mg

포 비 돈 : 80mg

가용화제 : (옥시에틸렌)_ℓ 솔비톨 (오리에트)_m 0.5ml~2.0ml

보조가용화제 : (옥시에틸렌)₁₅₋₂₀ 지방산모노에스텔 0.5ml~2.0ml

용제 : 폴리에틸렌글리콜 : 1.0ml

용제 : 무수알콜 : 2.0ml

로 조성된 파크리탁셀 주사제 조성물.

여기에서 가용화제는 (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 또는 (옥시에틸렌)₄₅ 솔비톨 트리오리에트 중에서 선택된 것이다.

【서류명】	출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	2
【제출일자】	1999.03.23
【발명의 명칭】	안정성이 개선된 파크리탁셀 주사제 조성물
【발명의 영문명칭】	An improved, stable paclitaxel injection concentrate.
【출원인】	
【성명】	정규능
【출원인코드】	4-1999-025912-6
【대리인】	
【성명】	송재근
【대리인코드】	9-1998-000284-4
【발명자】	
【성명의 국문표기】	신윤용
【성명의 영문표기】	SHEEN, Yhun Yhong
【주민등록번호】	560224-2068525
【우편번호】	137-060
【주소】	서울특별시 서초구 방배동 834-7
【국적】	KR
【발명자】	
【성명】	정규능
【출원인코드】	4-1999-025912-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	황용현
【성명의 영문표기】	HWANG, Yong Hyun
【주민등록번호】	580212-1019329
【우편번호】	330-300
【주소】	충청남도 천안시 성성동 은하수아파트 104동 501호
【국적】	KR
【심사청구】	청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 송재근 (인)

【수수료】

· 【기본출원료】 12 면 29,000 원

【가산출원료】 0 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 4 항 237,000 원

【합계】 266,000 원

【첨부서류】

1. 위임장_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 안정성이 개선된 파크리탁셀(paclitaxel) 가용화 주사제 조성물에 관한 것이다.

파크리탁셀은 유방암, 자궁암 등의 치료제로서 쓰이는 항암제이다. 본 발명의 폴리옥시에틸렌솔비톨 올레인산폴리에스테를 파크리탁셀 가용화제로 하는 파크리탁셀 주사제는 기존의 폴리에톡시레이트 35 피마자유를 가용화제로 하는 파크리탁셀 주사제 보다 독성이 낮고 보존 안정성에서 우수한 성능을 나타낸다.

【색인어】

파크리탁셀, 폴리에톡시레이트 35 피마자유, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 올레인산폴리에스테르, 폴리옥시에틸렌오리에트, 폴리옥시에틸렌 12-하이드록시스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 리시노레이트

【명세서】**【발명의 명칭】**

안정성이 개선된 파크리탁셀 주사제 조성물{An improved, stable paclitaxel injection concentrate}

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

<1> 파크리탁셀(Paclitaxel)은 유방암, 자궁암 등의 항암 치료제로 널리 사용되고 있는 디테르페노이드(Diterpenoid)계 화합물로서 현재 유방암, 자궁암 이외에 다른 종류의 암치료제로서도 임상실험이 진행되고 있는 차세대 항암 치료제이다. 그러나 파크리탁셀은 수용성이 극히 낮아서[수용해도 $0.77\sim 35\mu\text{M}$, 20°C : J.pharm.pharmacol(1997) 49(1) p16~21] 주사제로서 제제(製劑)하는데 매우 제한을 받고 있다. 대표적인 파크리탁셀의 가용화제(micellar solubilizer)로 사용되고 있는 크레모포르 이엘(CREMOPHOR EL)은 피마자유의 에틸렌옥사이드 부가화합물로서 환자에 따라 항암치료 주사때 과민 알레지 반응(Hyperallergy Reaction)과 같은 부반응을 일으키는 것으로 알려져 있다.[J.pharm, pharmacol(1997), 49(1) p16~21] 또한 이 가용화제를 포함하는 주사제를 생리식염수 또는 포도당 수용액에 희석하여 사용할 때 희석안정성(Stability of dilution)이 낮고 장기 보관시 안정성도 낮아서 특별히 고안된 여과 침투주입법(in-filter infusion system)을 이용하고 있다.

- <2> 종래 폴리에톡시레이티드 피마자유 35(polyethoxylated castor oil 35)를 파크리탁셀 가용화제로 하는 대표적인 파크리탁셀 주사제의 조성물은 하기와 같다.
- <3> 파크리탁셀 30mg/1vial(5ml)
- <4> 무수에탄올 49.7vol%
- <5> 폴리에톡시레이티드 피마자유 35.527mg/ml
- <6> (상품명 : 크레모포르 이엘)
- <7> 파크리탁셀은 주사제로서 가장 광범위하게 사용되고 있는 항암제의 하나이나 수용성이 극히 낮은 물질이어서 이를 주사제로서 만드는데 사용되는 가용화제는 극히 제한되어 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <8> 본 발명의 목적은 파크리탁셀 주사제에 있어서, 폴리옥시 35 캐스터 오일 (Polyethoxylated 35 castor oil-상품명 크레모포르.이엘 : CHREMOPHOR.EL)을 파크리탁셀 가용화제(可溶化劑)로 하는 파크리탁셀 주사제 조성물보다 독성이 낮고 안정성이 우수한 오레인산의 솔비탄 에틸렌옥사이드 부가물(Polyoxyethylene sorbitan oleate addition compound)을 가용화제로 하는 파크리탁셀 주사제 조성물을 제공하는데 있다.
- <9> 파크리탁셀 주사제 조성물의 가용화제로 사용되고 있는 대표적인 것은 상품명으로 크레모포르 이엘(CREMOPHOR EL)이라고 불리우는 피마자유 에틸렌옥사이드 부가물인데, 이 피마자유 에틸렌옥사이드 부가물은 신경독성(neurotoxicity)을 나

타내는 물질로 알려져 있을 뿐만 아니라 희석 안정성이 좋지 않으며 장기 보관시 안정성이 낮다. 본 발명자들은 이미 알려져있는 물질보다 독성이 낮으면서 희석 안정성이 우수하며 장기 보관시에도 안정성이 우수한 파크리탁셀 가용화 주사제를 개발하고자 연구하던 중 식용으로 사용되고 있는 팜오레인의 지방산 (주성분 오레인산) 에틸렌옥사이드 부가물이 종래의 피마자유 에틸렌옥사이드 부가물보다 독성면에서나 안정성 면에서 우수한 것임을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

【발명의 구성 및 작용】

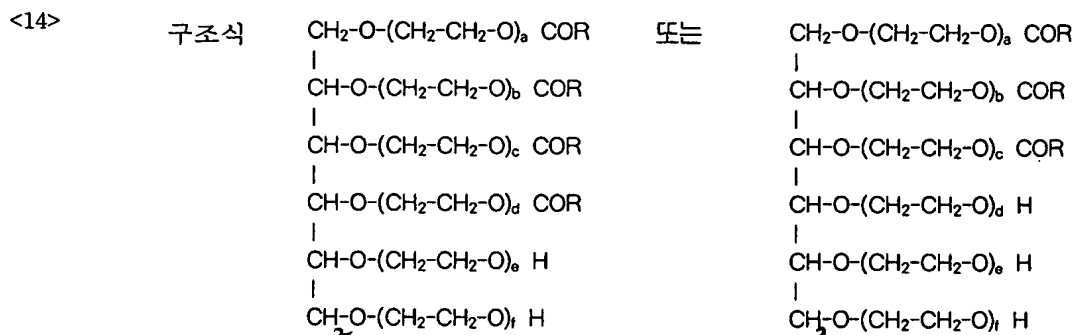
<10> 오레인산의 에틸렌옥사이드 부가물 중 잘 알려져 있는 폴리옥시에틸렌(중합도 20) 솔비탄 모노오레이트(상품명 polysorbate 80 또는 Tween 80)는 오레인산 1mol에 에틸렌옥사이드 20mol이 부가된 솔비탄 화합물로서 주사용 가용화제로 널리 사용되고 있는 물질이다. 이 가용화제만을 수 난용성의 파크리탁셀 또는 파크리탁셀 유도체의 알콜용액(대표적으로 에타놀 용액)에 적용시 치료상 필요한 수준의 적절한 안정성을 보여주지 않아 수 난용성의 파크리탁셀의 가용화제로서 적합하지 않았다.

<11> 본 발명자는 오레인산에 부가되는 에틸렌옥사이드 mol수를 조절하여 파크리탁셀 알콜용액의 가용화제로서의 성능을 연구결과 에틸렌 부가 mol수가 15정도인(에틸렌 글리콜)₁₅ 솔비탄 모노오레이트(폴리에틸렌글리콜의 mol수가 15이고 솔비탄 모노오리에트의 mol수가 1인 화합물)와 화학적으로 구조가 비슷하고 보다 분자량이 큰 (옥시에틸렌)_ℓ 솔비탄 (오리에트)_m로 표시되는 오레인산의 폴리에스테를 가용화제로 사용할 때, 보다 안정한 미셀(micelle : 계면활성제 용액

중에서 그 용액의 농도 이상으로 생성되는 계면활성제 분자)을 형성함을 발견하였다.

<12> 이 화합물은 다음의 분자구조식으로 표현되는 기존의 화합물질로서, 부가된 에틸렌옥사이드 15mol당 평균 1mol의 오레인산이 에스테르화 형태로 결합된 화합물이다.

<13> 현재 (옥시에틸렌)₄₅ 솔비톨 트리오리에트, (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 등은 공업적으로 생산되어 화장품 또는 기타 공업용 분산제로 사용되고 있다.



<15> 상기 구조식에서 $a+b+c+d+e+f=60$ 또는 45이다.

<16> 이 폴리에스테르를 가용화제로 사용할 때 저온(10℃이하)에서의 응고 현상으로 인하여 주사제 첨가제로서는 부적절함이 예상된다. 본 발명자는 상기의 폴리에스테르와 동등한 HLB를 갖고 있는 (옥시에틸렌)₁₅ 모노오레이트, 또는 (옥시에틸렌)₁₅ 12-하이드록시스테아레이트, 또는 (옥시에틸렌)₁₅ 리시노레이트를 보조가용화제로서 상기의 폴리에스테르와 함께 혼합 사용한 결과 저온(10℃ 이하)에서 적절한 주사제 유동성(Fluidity)를 유지하고 희석 안정성에 있어서 더욱 향상된 주사액 조성액을 제조할 수 있었다.

<17> (옥시에틸렌)_ℓ 솔비톨(오리에트)_m 으로 표시되는 폴리에스텔을 폴리에틸렌 글리콜 300 또는 400과 상기의 보조가용화제의 혼합물에 가온 교반 혼합한 다음 무수에타놀을 가하여 완전히 용해시켜 용액 A를 제조한다. 별도로 파크리탁셀을 포비돈(povidone)과 함께 무수 알코올에 용해시킨 후 상기 용액 A에 소량씩 가하여 균질화 혼화기(Homogenizer Mixer)로 용해시킨다. 용해 후 0.2 μ 필터로 여과하고 질소 충전 포장한다.

<18> 여기에서 폴리에틸렌글리콜 300은 분자량 300의 폴리에틸렌글리콜을, 폴리에틸렌글리콜 400은 분자량 400의 폴리에틸렌글리콜을 나타낸 것이다.

<19> 본 발명 주사제 조성물의 대표적 조성비는 다음과 같다.

<20> 주 성 분 : 파크리탁셀 30mg

<21> 분 산 제 : 포비돈 적량(대표적으로 80mg)

<22> 가용화제 : (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 0.5ml~2.0ml

<23> 보조가용화제 : (옥시에틸렌)₁₅₋₂₀ 지방산 모노에스텔 0.5ml~2.0ml

<24> 용 제 : 폴리에틸렌글리콜 적량 (대표적으로 1.0ml)

<25> 용 제 : 무수에타놀 적량(대표적으로 2.0ml)

<26> 이 주사제 조성물의 조성중 보조 가용화제 성분으로 이용되는 지방산은 올레인산, 12-하이드록시스테아릭산, 리시노레익산이다.

<27> 이하 본 발명의 실시예를 기술한다.

<28> 실시예 1.

<29> (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라 오리에트를 가온하여 10ml를 취한다. (에틸렌글리콜)₁₅ 모노오리에트 10ml와 폴리에틸렌글리콜 300(평균분자량 300) 10ml을 혼합한 후 35℃에서 3성분을 혼합용해한 후 무수에탄올 20ml을 넣고 교반 용해한다.

<30> 별도의 파크리탁셀 300mg과 포비돈 800mg을 소량의 무수에탄올에 용해시킨 후 용해액을 상기의 3성분이 혼합된 가용화제에 소량씩 넣고 균질화 혼화기(Homogenizer Mixer)로 교반용해시킨다. 용해가 균일하게 되었을 때(약 10분) 0.2 μ 의 필터로 제균여과후 질소충진 포장한다.

<31> 여기에서 얻어진 주사제 조성물의 조성내용은 아래와 같다.

<32> 파크리탁셀 : 300mg

<33> 포 비 돈 : 800mg

<34> (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 10ml

<35> (에틸렌글리콜)₁₅ 모노오리에트 10ml

<36> 폴리에틸렌글리콜 10ml

<37> 무수에탄올 20ml

<38> 실시예 2.

<39> 실시예 1에서 (옥시에틸렌)₁₅ 모노오리에트 10ml 대신(옥시에틸렌)₁₅ 모노 12-하이드록시스테아레이트 10ml를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 같이 제

조하였다.

<40> 실시예 3.

<41> 실시예 1에서 (옥시에틸렌)₁₅ 모노오리에트 10ml 대신 (옥시에틸렌)₁₅ 리시노레이트 10ml를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 같이 제조하였다.

<42> 실시예 4.

<43> 실시예 2에서 무수에타놀 20ml 대신 t-부타놀 20ml을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 같이 제조하였다.

<44> 실시예 5.

<45> 실시예 1에서 (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 10ml 대신 (옥시에틸렌)₄₅ 솔비톨 트리오리에트 10ml을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 같이 제조하였다.

<46> 실시예 6.

<47> 실시예 2에서 (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 10ml 대신 (옥시에틸렌)₄₅ 솔비톨 트리오리에트 10ml을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2와 같이 제조하였다.

<48> 실시예 7.

<49> 실시예 3에서 (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 10ml 대신 (옥시에틸렌)₄₅ 솔비톨 트리오리에트 10ml을 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 같이 제조하였다.

<50> 실시예 8.

<51> 실시예 6에서 무수에타놀 20ml 대신 t-부타놀 20ml을 사용한 것을 제외하고는 실시예 6과 같이 제조하였다.

<52> 본 발명의 주사제 조성물의 희석 안정성 평가는 실시예 1~8의 주사제 조성물을 생리 식염수에 각각 1:50(0.12mg/ml), 1:10(0.6mg/ml) 비율로 희석하여 20℃에서 방치하여 침전 유무를 관찰하였다. 본 발명 실시예 1, 2, 3, 4는 1:50과 1:10의 희석비율에서 30시간 이상 안정하였고 실시예 5, 6, 7, 8는 20시간 정도 안정하였다.

<53> 본 발명에서 희석 안정성이란 주사제를 생리식염수 또는 포도당 수용액에 희석하여 사용할 때 파크리탁셀이 결정으로 석출되어 침전으로 나타나지 않는 현상을 말한다.

<54> 본 발명 주사제 조성물의 보존 안정성은 실온(20℃), 냉장온(5℃), 가혹조건(40℃ 상대습도 75%)하에서 주성분 파크리탁셀의 함량변화를 고속액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)로 분석하였다. 3개월 경과단위로 24개월간 검사하였다. 함량 변화는 24개월 경과후에도 모든 실시예(1~8)

에서 또 실온(20℃), 냉장온(5℃), 가혹조건(40℃ 상대습도 75%)의 3가지 조건하에서 모두 1.5% 이하였다.

· **【발명의 효과】**

<55> 본 발명의 파크리탁셀 가용화 주사제 조성물은 종래의 폴리에톡시레이트 35 피마자유를 가용화제로하는 파크리탁셀 주사제 보다 독성이 낮고 안정성이 우수하다는 효과가 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

파크리탁셀 주사제 조성물에 있어서,

파크리탁셀 : 30mg

포 비 돈 : 80mg

가용화제 : (옥시에틸렌)_ℓ 솔비톨 (오리에트)_m 0.5ml~2.0ml

보조가용화제 : (옥시에틸렌)₁₅₋₂₀ 지방산모노에스텔 0.5ml~2.0ml

용제 : 폴리에틸렌글리콜 : 10ml

용제 : 무수알콜 : 20ml

로 조성된 파크리탁셀 주사제 조성물.

여기에서 가용화제는 (옥시에틸렌)₆₀ 솔비톨 테트라오리에트 또는 (옥시에틸렌)₄₅ 솔비톨 트리오리에트 중에서 선택된 것이다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 보조가용화제인 옥시에틸렌 지방산 모노에스텔이 오레인산 모노에스텔 또는 12-하이드록시 스테아린산 모노에스텔 또는 리시노레이트산 모노에스텔 중에서 선택된 것인 파크리탁셀 주사제 조성물.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 보조가용화제의 옥시에틸렌 지방산 모노에스텔의 옥시에틸렌 부가 mol 수가 15~20에서 선택된 것인 파크리탁셀 주사제 조성물.

【청구항 4】

제1항에 있어서, 무수알콜이 무수에타놀, 무수이노프로필알콜, 무수-n-프로
·필알콜, t-부틸알콜 중에서 선택된 파크리탁셀 주사제 조성물.